



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

소생술 후 증후군 환자의 급성
신부전 발생 및 신경학적 장애의
예측인자로서 혈중 neutrophil
gelatinase associated lipocalin의
유용성

연세대학교 대학원
의 학 과
이 지 환

소생술 후 증후군 환자의 급성
신부전 발생 및 신경학적 장애의
예측인자로서 혈중 neutrophil
gelatinase associated lipocalin의
유용성

지도교수 정 성 필

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2016 년 12 월

연세대학교 대학원

의 학 과

이 지 환

이지환 의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 _____ 정 성 필 _____ 인

심사위원 _____ 박 인 철 _____ 인

심사위원 _____ 박 형 천 _____ 인

연세대학교 대학원

2016 년 12 월

감사의 글

많이 부족한 제게 힘이 되어 주신 분들에게 이 자리를 빌어 감사의 인사를 드리고 싶습니다.

먼저 재학 기간 동안 저를 이끌어주시고 논문 작성기간 동안 많은 격려와 지도를 하여주신 정성필 지도 교수님께 진심으로 감사의 인사를 드립니다. 또 많이 부족한 제 논문에 심사를 맡아 주시고 소중한 충고와 조언을 해주신 박인철 교수님과 박형천 교수님께 깊이 감사를 드립니다. 교수님들의 조언으로 제 논문이 논문으로서의 틀을 갖추 수 있게 되었습니다.

또 제가 현재의 자리에서 있을 수 있도록 많은 도움을 주시고 근무와 학업을 함께 할 수 있도록 배려하여 주신 응급의학교실 선생님들께 감사의 인사를 드립니다. 특히 제 연구를 위하여 물심양면 도움을 주신 박유석 교수님께 이 자리를 빌어 다시 한번 감사의 인사를 드리고 싶습니다.

제 삶에 있어서 무엇보다도 큰 버팀목이 되어주고 저의 따뜻한 안식처가 되어주는 제 가족 인경이, 한준이, 예준이와 부모님들께 항상 감사드리고 또 그 어떤 것 보다 사랑한다는 말을 전해드리고 싶습니다.

저를 응급의학의사로 성장시켜주시고 지금도 저를 이끌어 주시는 제 스승님 고 김승호 교수님께 존경과 감사의 인사를 드립니다.

끝으로 지면을 통해 일일이 언급하지 못하였지만 제가 학위를 취득할 수 있도록 도움을 주신 많은 분들께 감사의 인사를 드립니다.

이지환 씀

<차례>

국문요약.....	1
I. 서론	3
II. 재료 및 방법	5
1. 대상자 선정	6
2. 연구 진행 절차	7
3. 혈중 NGAL 농도의 측정	7
4. 정보 수집 항목	8
5. 신손상의 정의	9
6. 신경학적 예후 판정 기준	10
7. 연구 대상자수 산출	10
8. 통계 분석 방법	11
III. 결과	11
1. 혈중 NGAL의 농도와 급성 신손상의 발생	12
2. 전신적 염증반응의 영향	15
3. 혈중 NGAL의 농도와 신경학적 예후	17
4. 혈중 NGAL과 신경학적 예후의 예측인자들과의 비교	21
IV. 고찰	23
V. 결론	26
참고문헌	26
ABSTRACT	28

그림 차례

그림 1. Receiver-operating-characteristic curve for predicting acute kidney injury by using plasma neutrophil gelatinase associated lipocalin. 15

그림 2. Receiver operating characteristic curve for predicting neurologic outcome by using plasma neutrophil gelatinase associated lipocalin. 21

그림 3. Comparison of receiver-operating-characteristic curve for poor neurologic outcome between plasma neutrophil gelatinase associated lipocalin and other neurologic prognostic factors. 22

표 차례

표 1. The RIFLE criteria. 9

표 2. Comparison of baseline demographic data and test result between acute kidney injury group and non-acute kidney group. 12

표 3. Univariable and multivariable logistic regression for predicting acute kidney injury. 13

표 4. Pearson correlation for effect of concentration of C-reactive protein and white blood cell count on the predictability of acute kidney injury of NGAL.	16
표 5. Multivariable logistic regression for effect of concentration of C-reactive protein on the predictability of acute kidney injury of NGAL.	16
표 6. Multivariable logistic regression for effect of white blood cell count on the predictability of acute kidney injury of NGAL.	16
표 7. Comparison of baseline data and test result between good neurologic outcome group and poor neurologic outcome group.	17
표 8. Univariable and multivariable logistic regression for predicting neurologic outcome.	19
표 9. Comparison of area under the curve for predicting poor neurologic outcome between plasma neutrophil gelatinase associated lipocalin and other neurologic prognostic factors.	22

국문요약

소생술 후 증후군 환자의 급성 신부전 발생 및 신경학적 장애의
예측인자로서 혈중 neutrophil gelatinase associated lipocalin의
유용성

목적

병원 밖 심정지에서 소생한 소생술 후 증후군 환자들을 대상으로 혈중 neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL)이 급성 신부전의 발생 및 신경학적 예후의 예측에 효과가 있는지를 알아보하고자 한다.

재료 및 방법

본 연구는 전향적 관찰 연구로 2013년 10월부터 2016년 4월 까지 세브란스 병원 응급진료센터에 병원 밖 심정지로 내원한 환자 중 자발순환 회복에 성공하여 치료적 저체온 요법 혹은 목표온도조절 치료를 받은 환자를 대상으로 진행하였다. 자발순환 회복 4시간째 혈중 NGAL농도를 측정하였으며 결과 변수는 급성 신손상의 발생 및 좋은 신경학적 예후로 설정하여 혈중 NGAL의 농도와 결과변수와의 연관성을 분석하였다.

결과

총 75명의 대상자중 25명(33.3%)에서 급성 신손상이 발생하였으며 30명(40%)에서 좋은 신경학적 예후를 보였다. 급성 신손상이 발생한 군의 혈중 NGAL의 평균 값은 357.1 ± 229.0 ng/ml 이었으며 급성 신손상이 발생하지 않은 군의 혈중 NGAL의 평균값은 171.8 ± 230.7 ng/ml로 급성 신손상이 발생한 군에서 통계적 의미 있게 높은 것을 확인할 수 있었다(p value=0.002). 또한 다변량 분석을 통하여 혈중 NGAL과 급성 신손상의 발생과의 독립적인 상관 관계를 확인할 수 있었다[Odds ratio (OR) 1.002, 95% confidence interval(CI) 1.001-1.005]. Receiver operating characteristics (ROC) 곡선 하 면적은 0.77(95% CI, 0.666-0.876)이었으며 컷오프 값은 104.8 ng/ml(민감도 92%, 특이도 56%) 였다.

좋은 신경학적 예후를 보인 군의 혈중 NGAL 평균 값은 122.7 ± 146.7 ng/ml 였으며 나쁜 신경학적 예후를 보인 군은 308.5 ± 269.6 ng/ml으로 좋은 예후를 보인 군에서 통계적으로 의미 있게 낮은 것을 확인할 수 있었다(p value=0.0003). 다변량 분석 결과 혈중 NGAL과 좋은 신경학적 예후와의 독립적인 상관 관계를 확인할 수 있었다(OR 1.004, 95%CI 1.001-1.007). ROC 곡선 하 면적은 0.733 (95%CI 0.6167-0.85)이었으며 컷오프 값은 124.3 ng/ml(민감도 68.89%, 특이도 60%)로 확인되었다.

결론

소생술 후 증후군 환자에서 급성 신손상 발생의 예측 및 좋은 신경학적 예후의 예측인자로 혈중 NGAL은 유용성이 있다.

핵심되는 말: 병원 밖 심정지, neutrophil gelatinase associated lipocalin, 급성 신손상, 치료 예후

소생술 후 증후군 환자의 급성 신부전 발생 및 신경학적 장애의
예측인자로서 혈중 neutrophil gelatinase associated lipocalin의
유용성

<지도교수 정 성 필>

연세대학교 대학원 의학과

이 지 환

I. 서론

심정지 후 치료에 대한 연구가 지속되고 있음에도 자발순환 회복 후 발생하는 신경학적 손상 및 다발성 장기의 손상으로 인한 높은 사망률은 아직까지 극복되지 못하고 있다. 이러한 다발성 장기의 손상은 전신적인 허혈 및 재관류에 의한 전신적인 염증반응을 통하여 발생한다.¹ 혈액 순환이 정지 되어 발생하는 허혈은 심각한 조직 혹은 장기의 손상의 원인이 되며 허혈 상태의 조직에 혈액 순환이 재개되며 발생하는 재관류는 허혈성 손상에 비하여 더 큰 조직 손상을 일으킬 수 있는 것으로 알려져 있다. 재관류시 발생하는 산화자유기, 보체 활성화물질, 세포전달물질 등은 중성구 표면의 부착분자를 활성화 시키며 활성화된 중성구는 혈관 내피를 손상시켜 모세혈관 투과도를 증가시키고 혈전을 발생시켜 조직 손상을 촉진시킨다. 이러한 재관류로 인한 손상의 중증도는 허혈이 발생한 기간, 산소의 농도, 온도 및 수소이온 농도지수 등에 의하여 영향을 받는 것으로 알려져 있다. 심정지 환자에게 자발순환이

회복됨은 효과적인 심폐 소생술이 제공되었음을 의미하지만 한편으로는 이러한 재관류로 인한 심각한 전신적인 손상의 시작을 의미한다.

1970년대 Dr. Negovsky가 소생술 후에 따르는 이러한 다발성 장기 손상을 소생술 후 증후군으로 명명하며 이에 대한 논의가 시작되었다.² 상기 문헌은 신장은 실혈 혹은 혈압 저하로 인하여 신혈류가 감소되면 1.5~4분 후 소변 배출이 중단되고 신혈류가 회복된 후 60분 경과하여도 25~60% 정도의 기능회복에 그치게 되어 소생술 후 증후군 환자에게서 신기능 장애가 발생한다고 기술하였다.² 이러한 소생술 후 증후군에서 발생하는 신손상의 발생 빈도는 연구에 따라 12% 에서 37%까지 다양하게 언급되고 있다.^{3,4}

이러한 신기능 부전 혹은 신손상은 혈중 크레아티닌 농도 및 시간당 배출되는 요량을 바탕으로 평가되고 있으며 이를 이용한 대표적인 진단 기준으로는 RIFLE 기준이 있다.⁵ 그렇지만 이러한 전통적인 방법을 통하여 소생술 후 증후군 환자의 신손상의 발생을 조기에 진단 혹은 예측하는 것에는 다음의 한계가 있다.

혈중 크레아티닌 농도의 경우 신장기능의 50%이상이 소실되기 전까지 이상 값을 나타내지 않으므로 신손상이 심하지 않은 환자의 경우는 혈중 크레아티닌 농도로 신손상을 진단할 수 없다.⁶ 또한 혈중 크레아티닌 농도는 신손상이 발생한 후 1-3일 이상의 시간이 경과하기 전에는 신손상을 반영하지 못하므로 조기 진단에 사용하기에 부적합한 지표이다.⁷

사구체 여과율 및 소변 배출량은 혈중 크레아티닌 농도의 변화보다 빠르게 신장기능의 이상을 반영할 수 있는 생리적 지표이다. 그러나 소변배출량의 감소는 신손상 외에도 체내 수분량 부족, 심장기능부전, 패혈증 등의 다른 요인에 의하여도 발생할 수

있다고 알려져 있다.⁸ 따라서 소변배출량의 감소를 급성 신손상과 직접적으로 연관 짓는 것에는 한계가 있다.

Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL)은 신장, 간, 상피세포 등에 걸쳐 분포하는 25kD의 단백질로 염증, 감염, 중독, 허혈 등의 다양한 스트레스 반응에 의하여 발현된다. 이 NGAL은 손상을 받은 네프론의 상피세포에서 분비되어 혈액 및 소변에서 검출될 수 있다는 특성을 바탕으로 급성 신손상의 진단에 사용되고 있다.^{9,10} 이 NGAL은 신손상의 발생으로부터 혈중 혹은 요중에서 2-4시간 후 부터 변화하기 시작하므로 혈중 크레아티닌에 비하여 빠른 시간안에 이상징후를 포착할 수 있으며 혈액학적 장애 등이 원인이 되는 콩팥전 질소혈증 등에서 변화하지 않으므로 신손상에 더 특이적인 지표로 알려져 있다.^{7,10-12}

이를 바탕으로 소생술 후 증후군에서 발생하는 급성 신손상 발생의 예측인자로 혈중 NGAL의 유용성을 알아보하고자 한다.

뇌는 신장에 비하여 허혈성 손상에 더욱 취약한 장기로 알려져 있다. 허혈이 발생하였을 시 신장은 30분이 경과한 시점에서 조직 손상이 시작되나 뇌의 경우는 허혈 발생 10분부터 손상이 발생하는 것으로 알려져 있다.^{2,13} 즉 심정지 등으로 인하여 뇌와 신장에 동시에 허혈이 발생할 경우 허혈성 신손상이 발생하였다면 허혈성 뇌손상은 이미 발생하였을 것이라고 가정할 수 있다. 따라서 심정지 환자에서 혈중 NGAL을 통하여 급성 신손상을 예측 할 수 있을 시 이를 통하여 허혈성 뇌손상의 존재를 예측 할 수 있다고 가정하고 혈중 NGAL의 신경학적 예후의 예측인자로의 유용성을 함께 입증하여 보고자 한다.

II. 재료 및 방법

본 연구는 2013 년 10 월부터 2016 년 4 월까지 연세의료원 세브란스병원 응급진료센터에 내원한 병원 밖 심정지 환자를 대상으로 진행한 전향적 관찰 연구이다. 연구장소는 2015 년 기준 연간 내원 환자수가 약 82,000 명인 3 차 수련 병원의 응급진료센터이다. 본 연구는 연세의료원 임상연구 윤리심의위원회의 심의를 통과하였다(2013-0833-002).

1. 대상자 선정

연구 대상기간에 내원한 환자 중 다음의 대상자 선정기준을 모두 만족시키면서 예외기준 중 어느 하나에도 해당하지 않는 환자들로 선정하였다.

가. 대상자 선정 기준

- (1) 19세 이상의 성인
- (2) 병원 밖 심정지 환자로 심폐소생술에 성공하여 20분 이상 자발순환이 지속되는 경우
- (3) 자발순환 회복 후 글라스고우 혼수계수가 8점 이하인 경우

나. 예외기준

- (1) 심정지전 의식 수준이 혼수상태였을 경우
- (2) 의식수준의 저하가 심정지외 다른 이유로 설명이 가능한 경우(예, 외상성 뇌손상, 뇌혈관 질환 등)
- (3) 승압제를 사용함에도 평균 혈압이 60 mmHg 미만인 경우
- (4) 현대 의학으로 치료가 불가능한 말기질환의 병력이 있는 경우
- (5) 출혈로 인한 혈액 응고 장애가 있는 경우
- (6) 소아 혹은 임신부
- (7) 말기 신질환으로 투석치료를 받고 있는 경우
- (8) 치료 중 타병원으로 전원되어 예후를 알 수 없는 경우
- (9) 보호자에 의한 치료 포기로 치료가 중단되거나 제한된 경우
- (10) 소생술 이후 4 시간 이상 경과하여 타병원에서 전원은 경우

(11) 연구 참여에 동의하지 않는 경우

(12) 보호자가 동의서를 읽을 수 없어 동의서 획득이 불가능한 경우(예, 문맹, 외국인, 시각장애인 등)

2. 연구 진행 절차

상기 기준에 의하여 연구 참여가 가능한 대상자로 판단될 경우 연구 담당자가 연구참여에 대하여 보호자에게 설명을 한 후 동의를 받고 진행하였다. 본 연구의 대상자는 글라스고우 혼수계수 8 점 이하로 대상자에게 직접 동의를 받을 수 없어 직계가족 혹은 가장 가까운 보호자에게 동의를 받고 진행하였다.

연구 참여가 결정되고 활력징후가 안정되면 대상자에게 본원의 소생술 후 치료 지침에 따라 심정지 원인이 심장성으로 추정되는 경우 Arctic Sun Temperature Management System™ (Medivance, Louisville, CO)을 사용하여 중심체온을 36℃ 이하로 유지하는 목표온도조절 치료가 시행되었다. 심정지의 원인이 비심장성으로 추정되는 경우 3 시간 이내에 4℃ 생리식염수 30 ml/kg 를 100 ml/min 의 속도로 정맥주사하고 Arctic Sun Temperature Management System™ 을 사용하여 중심체온을 32~34℃로 낮추는 치료적 저체온 요법이 시행되었다. 저체온을 24 시간 유지한 후 0.25℃/hr 의 속도로 재가온을 시행하며 연구에 필요한 자료들을 수집 하였다.

3. 혈중 NGAL 농도의 측정

급성 신손상이 발생하고 약 4 시간이 경과한 후 혈중 NGAL 이 의미 있는 변화를 나타내었다는 연구 결과를 바탕으로 자발순환이 회복된 후 4 시간째 혈중 NGAL 을 측정하였다.¹¹ 본 연구를 위한 혈중 NGAL 의 측정은 연구 시작기간인 2013 년 10 월 부터 2015 년 9 월 까지 60 건이 Alere triage® meter pro (Alere, Inc.,

San Diego, CA, USA)를 사용하여 측정되었으며 2015 년 10 월부터 연구 종료 기간인 2016 년 4 월까지 15 건이 Hitachi 7600 Automatic Analyzer (Hitachi medical cooperation, Tokyo, Japan)를 사용하여 측정 되었다.

연구 기간 중 검체 측정방법의 변화가 발생하여 이로 인한 데이터의 차이를 보정하기 위하여 다음의 수식을 이용하였다.

$$Y (\text{Hitachi}) = -38.29 + 0.9286 X (\text{Alere}), r=0.870$$

상기 수식은 본원에서 총 37 개의 검체를 Alere 사의 장비와 Hitachi 사의 장비로 동시에 검사를 진행한 후 Passing and Bablok regression 을 시행하여 얻은 검사결과 간의 상관관계를 나타낸 수식이다. Passing and Bablok regression 은 서로 다른 두 개의 검사 방법을 통하여 얻어진 결과간의 차이를 보정하기 위한 통계 방법으로 intercept 및 slope 로 명명된 두개의 상수를 산출하여 회귀방정식을 추정한다.¹⁴ 본원의 자료를 바탕으로 얻어진 상수 값 및 95% 신뢰 구간은 intercept -38.29(-79.79 - -6.813), slope 0.9286 (0.750 - 1.188)이며 $r = 0.870$ 로 상기 수식을 통하여 Alere 사의 검사장비를 사용하여 얻어진 결과 값을 Hitachi 사의 장비를 통하여 얻어진 결과 값으로 변환하여 통계 분석을 실시하였다.

4. 정보수집 항목

가. 인구학적 정보

나이, 성별, 기저질환 유무

나. 심정지 관련 정보

심정지의 목적 유무, 심폐소생술 기간 및 사용 약제,

체온유지치료의 기준 온도

다. 급성 신손상의 판정 지표

- (1) 시간당 소변 배출량
- (2) 4시간 간격 혈중 크레아티닌 농도

마. 예후 판정 지표

- (1) 퇴원시 신경학적 평가 기록(Cerebral performance category scale, CPC scale)
- (2) 검사 결과: 뇌파검사(Electroencephalogram, EEG), 뉴런특이 에놀라아제(Neuron specific enolase, NSE), 체성감각유발전위검사(Somatosensory evoked potential, SSEP), 뇌 자기공명 영상 검사(Magnetic resonance imaging, MRI)

5. 신손상의 정의

본 연구에서 신손상의 진단은 앞서 언급한 RIFLE 기준을 바탕으로 정의하였다. 내원 후 채취한 첫 번째 검체에서 측정된 혈중 크레아티닌 농도를 기저 값으로 가정하고 이후 4 시간 간격으로 72 시간 동안 측정된 혈중 크레아티닌 농도 중 가장 높은 값과 비교하여 혈중 크레아티닌 농도의 상승 정도를 분석하였다. 이와 함께 자발순환 회복 후 배출되는 시간당 요량을 바탕으로 RIFLE 기준을 통하여 신손상의 정도를 분석하였다. RIFLE 기준에 따라 위험등급 이상으로 분류되는 모든 환자들을 신손상이 발생한 환자군으로 정의하였다. 본 연구에서 사용한 RIFLE 기준은 표 1에 기술하였다.

표 1. The RIFLE criteria⁵

	GFR Criteria	Urine output criteria
Risk	Increased serum creatine x 1.5 or GFR decreased > 25%	Urine output < 0.5ml/kg/h x 6hours
Injury	Increased serum creatine x 2 or GFR decreased > 50%	Urine output < 0.5ml/kg/h x 12hours
Failure	Increase serum creatine x3 GFR decreased 75%	Urine output < 0.3ml/kg/h x 24hours

	or serum creatine $\geq 4\text{mg/dl}$	or Anuria 12hours
Loss	Persistent ARF=complete loss of kidney function > 4 weeks	
ESKD	End Stage Kidney Disease (>3 months)	

GFR: glomerulo filtration rate; ARF: acute renal failure.

6. 신경학적 예후 판정 기준

신경학적 손상의 정도는 본원에서 환자가 퇴원할 당시의 CPC 등급을 바탕으로 하여 손상의 유무 및 정도를 평가하였다. 좋은 예후는 CPC 등급 1,2 에 해당하는 사례로, 나쁜 예후는 CPC 등급 3,4,5 점에 해당하는 사례들로 정의하였다.

7. 연구 대상자수 산출

Yanta 등에 의하여 이루어진 연구에서 소생술 후 중후군 환자 311명 중 115 명의 환자가 RIFLE 기준에 따른 위험등급 이상으로 분류되었다.⁴ 이를 바탕으로 혈중 NGAL 을 신손상의 예측인자로 사용할 수 있는 AUC 면적을 0.70 이상으로 가정하고, 1 종 오류의 유의수준(α)은 0.05, 2 종 오류에 대한 검정력(β)은 0.8 로 산출한 결과 연구에 필요한 피험자 수는 신손상이 발생한 군 25 명, 발생하지 않은 군 43 명으로 총 68 명으로 산출 되었다.

또한 본원에서 2012 년 5 월부터 2013 년 3 월까지 치료적 저체온요법이 적용된 소생술 후 중후군 환자 33 명을 대상으로 신경학적 예후를 측정한 결과 11 명의 환자에서 좋은 신경학적 예후인 CPC 1 혹은 CPC 2 의 결과를 얻을 수 있었다. 이를 바탕으로 혈중 NGAL 을 신경학적 예후의 예측인자로 사용할 수 있는 AUC 면적을 0.70 이상으로 가정하고, 1 종 오류의 유의수준(α)은 0.05, 2 종 오류에 대한 검정력(β)은 0.8 로 산출한 결과 연구에 필요한 피험자 수는 좋은 신경학적 예후를 보인 군 24 명, 좋지 않은 신경학적 예후를 보

인 군 49 명으로 총 73 명으로 산출 되었다.

따라서 본 연구에 필요한 대상자수는 73 명으로 결정하였다.

8. 통계분석 방법

분석은 SAS (version 9.2, SAS Inc, Cary, NC, USA)를 이용하였다. 자료는 범주형 변수는 건(%)으로, 연속형 변수는 평균±표준편차 또는 평균(95% 신뢰구간)으로 제시하였다. 그룹간의 비교는 독립 t 검정, 카이제곱검정, 피셔의 정확성 검정을 사용하여 분석하였다.

급성 신손상의 발생 및 신경학적 예후를 결과변수로 하여 혈중 NGAL 농도의 예측력을 분석 하였다. 대상환자를 급성 신손상의 발생유무 또는 신경학적 예후가 좋은 군과 나쁜군으로 나누어 군간 비교를 시행한 후 통계적으로 의미 있는 차이가 발견된 변수들을 바탕으로 단변량 및 다변량 분석을 시행하였다. 혈중 NGAL의 농도가 결과변수와 의미 있는 상관관계가 있는 것으로 확인될 시 ROC 곡선을 그려 예측력을 확인하고 적절한 컷오프 점을 계산 하였다.

또한 현재까지의 예후의 예측에 의미가 있다고 알려진 뉴런특이에 놀라아제, 뇌파검사, 체성감각유발전위검사, 뇌자기공명영상검사등의 예측력을 비교하기 위하여 부트스트래핑 방법을 사용하여 Harrell's C-index를 산출하여 비교하였다.¹⁵

NGAL은 신손상외에도 전신적 염증반응에서도 증가할 수 있는 것으로 알려져 있다. 따라서 신손상이 아닌 염증 반응에 의한 혈중 NGAL 농도의 상승은 결과 분석에 영향을 끼칠 수 있어 대표적인 염증반응 측정인자인 백혈구 농도 및 C-반응성 단백 농도와 혈중 NGAL과의 상관성을 분석하였다.

III. 결과

연구 기간중 총 75명의 대상자가 수집되었다.

1. 혈중 NGAL의 농도와 급성 신손상의 발생

대상자중 33.3%인 25명의 환자에게서 급성 신손상이 발생 하였으며 RIFLE 기준에 따른 등급별 대상자수는 R(위험)등급 11명 (44%), I(손상)등급 8명(32%) 그리고 F(부전)등급 6명(24%)이었다. 소생 후 4시간 쯤 얻어진 혈중 NGAL 농도의 평균값은 신손상이 발생한 군(357.1 ± 229.0 ng/ml)에서 신손상이 발생하지 않은 군(171.8 ± 230.7 ng/ml)에 비하여 통계적으로 유의하게 높은 것을 확인할 수 있었다($p=0.002$). 또한 초기 신장 SOFA 점수의 평균 값에서도 신손상이 발생한 군(1.1 ± 1.1)에서 신손상이 발생하지 않은 군(0.6 ± 0.9)에 비하여 통계적으로 유의하게 높은 것을 확인할 수 있었다($p=0.002$). (표 2) 그 이외의 성별, 나이, 기저질환 등의 인구학적 정보 및 심정지 시간, 에피네프린 사용량, 목표 체온 등 다른 변수들에서는 의미 있는 차이가 발견되지 않았다.

표 2. Comparison of baseline demographic data and test result between acute kidney injury group and non-acute kidney group.

Variable	Overall (n=75)	Acute kidney injury		p-value
		Non AKI group (n=50)	AKI group (n=25)	
Age (years)	58.8 ± 17.1	58.0 ± 17.8	60.3 ± 16.1	0.58
Male, n (%)	53 (70.67)	33 (66.00)	20 (80.00)	0.21
Hypertension, n (%)	36 (48.0)	23 (46.0)	13 (52.0)	0.624
CHF, n (%)	12 (16.0)	7 (14.0)	5 (20.0)	0.519
Cardiogenic arrest, n (%)	37 (49.33)	25 (50.00)	12 (48.00)	0.87
Witnessed arrest, n (%)	56 (74.67)	35 (70.00)	21 (84.00)	0.189
Total CPR	25.4 ± 17.2	25.4 ± 17.2	26.5 ± 14.8	0.70

Time (min)				
Epinephrine dose (mg)	2.6±2.8	2.2±2.7	3.4±3.0	0.089
Shockable rhythm, n (%)	31 (41.3)	20 (40.0)	11 (44.0)	0.74
Target temperature, n (%)				>0.99
33°C	30 (40)	20 (40)	10 (40)	
36°C	45 (60)	30 (60)	15 (60)	
Present of seizure, n (%)	67 (89.3)	46 (92.0)	21 (84.0)	0.43
Initial renal SOFA score	0.8±1.0	0.6±0.9	1.1±1.1	0.029
NGAL (ng/ml)	233.6±244.9	171.8±230.7	357.1±229.0	0.002

AKI: acute kidney injury; CHF: congestive heart failure; CPR: cardiopulmonary resuscitation; SOFA: Sequential organ failure assessment; NGAL: neutrophil gelatinase-associated lipocalin

급성 신손상의 발생과 연관된 독립적인 인자를 찾기 위한 다변량 분석 결과 초기 신장 SOFA 점수는 통계적으로 의미 있는 결과를 나타내지 못하였으나[OR 1.222 (95%CI, 0.686-2.178), p value=0.4956], 혈중 NGAL은 통계적으로 의미있는 결과를 나타내어[OR 1.002 (95%CI, 1.001-1.005), p value=0.0396] 급성 신손상의 예측에 의미가 있는 인자로 확인되었다.(표 3)

표 3. Univariable and multivariable logistic regression for predicting acute kidney injury.

Variable	Univariable analysis		Multivariable analysis	
	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value
Age	1.008 (0.98-1.038)	0.5756		
Female	0.485	0.2144		

	(0.155-1.519)			
Cardiogenic arrest	0.923 (0.353-2.412)	0.8703		
Witnessed arrest	2.25 (0.659-7.686)	0.1957		
Total CPR time	1.021 (0.976-1.068)	0.3727		
Non-shockable rhythm	0.848 (0.321-2.242)	0.7403		
Target temperature	1 (0.721-1.386)	1		
Epinephrine dose	1.163 (0.971-1.393)	0.1001		
Initial renal SOFA score	1.710 (1.028-2.844)	0.0388	1.222 (0.686-2.178)	0.4956
Hypertension	1.272 (0.486-3.327)	0.6242		
Congestive heart failure	1.536 (0.434-5.438)	0.506		
Present of seizure	2.19 (0.499-9.612)	0.2987		
NGAL	1.003 (1.001-1.006)	0.0045	1.002 (1.001-1.005)	0.0396

AKI: acute kidney injury; OR: odds ratio; CI: confidence interval;
CPR: cardiopulmonary resuscitation; SOFA: sequential organ failure
assessment; NGAL: neutrophil gelatinase associated lipocalin

혈중 NGAL 농도를 통한 급성 신손상 발생의 예측력을 확인하기 위한 ROC 커브는 그림 1에 제시하였다. 이를 통하여 얻어진 AUC는 0.77(95% CI, 0.666-0.876)이었으며 급성 신손상의 발생을 예측하기 위한 혈중 NGAL 농도의 컷오프 값은 104.8 ng/ml [민감도 92% (95% 74.0-99.0), 특이도 56% (95% CI 41.3-70.0)]로 결정하였다.

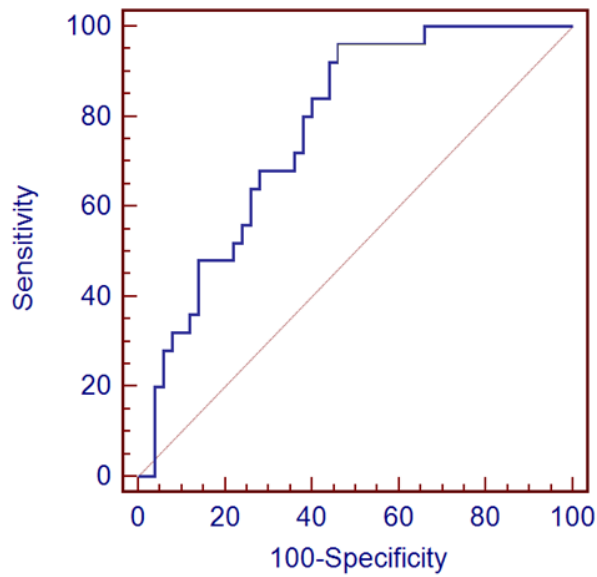


그림 1. Receiver-operating-characteristic curve for predicting acute kidney injury by using plasma neutrophil gelatinase associated lipocalin.

2. 전신적 염증반응의 영향

혈중 NGAL을 통한 급성 신손상 발생의 예측에 전신적 염증 반응이 끼치는 영향을 분석하기 위하여 대표적인 염증반응인자인 C-반응성 단백질의 농도와 백혈구 수치를 이용하여 분석하였다. 피어슨 상관분석기법을 이용한 분석결과 C-반응성 단백질의 경우 신손상이 발생하지 않은 군에서는 혈중 NGAL 농도와 상관성이 있는 것으로 나타났으나($r=0.596$, $p<0.0001$) 신손상이 발생한 군에서는 상관성이 없는 것으로 나타났다($r=0.27$, $p \text{ value}=0.2127$). 또한 백혈구 수치의 경우 신손상의 발생 유무에 상관 없이 혈중 NGAL농도와 상관성이 없는 것으로 나타났다.(표 4)

표 4. Pearson correlation for effect of concentration of C-reactive protein and white blood cell count on the predictability of acute kidney injury of plasma neutrophil gelatinase associated lipocalin.

Group	Concentration of CRP		WBC count	
	r	p-value	r	p-value
Non-AKI group	0.596	<0.0001	-0.117	0.419
AKI group	0.27	0.2127	0.24	0.248

CRP: C-reactive protein; WBC: white blood cell; AKI: acute kidney injury; NGAL: neutrophil gelatinase associated lipocalin

또한 다변량 분석을 통하여 C-반응성 단백질의 농도 및 백혈구 수치 값을 보정한 후에도 혈중 NGAL농도와 급성 신손상의 발생은 통계적 연관성이 있는 것으로 나타났다.(표 5,6) 따라서 혈중 NGAL을 통한 급성 신손상 발생의 예측은 전신적 염증반응에 영향을 받지 않는다고 결론 지었다.

표 5. Multivariable logistic regression for effect of concentration of C-reactive protein on the predictability of acute kidney injury of NGAL.

	OR (95%CI)	p-value
NGAL	0.996 (0.994-0.999)	0.0052
CRP	1.009 (0.997-1.022)	0.1427

CRP: C-reactive protein; AKI: acute kidney injury; NGAL: neutrophil gelatinase associated lipocalin; OR: odds ratio; CI: confidence interval

표 6. Multivariable logistic regression for effect of white blood cell count on the predictability of acute kidney injury of NGAL.

	OR (95%CI)	p-value
NGAL	0.997 (0.995-0.999)	0.0059

WBC count	0.952 (0.889-1.019)	0.1585
-----------	---------------------	--------

WBC: white blood cell; AKI: acute kidney injury; NGAL: neutrophil gelatinase associated lipocalin; OR: odds ratio; CI: confidence interval

3. 혈중 NGAL의 농도와 신경학적 예후

신경학적 예후에 따른 군간 비교는 표 7에 제시하였다. 두 군에서 심정지의 원인, 총 심폐소생술 시간, 제세동 리듬의 유무, 체온 조절치료의 목표 체온이 의미 있는 차이를 나타내었다. 혈중 NGAL의 평균 농도는 좋은 예후를 보인 군과($122.7 \pm 146.7 \text{ ng/ml}$) 나쁜 예후를 보인 군간에($307.5 \pm 269.6 \text{ ng/ml}$) 의미 있는 차이를 나타냈다.($p=0.0003$)

표 7. Comparison of baseline data and test result between good neurologic outcome group and poor neurologic outcome group.

Variable	Overall (n=75)	Good neurologic outcome group (n=30)	Poor neurologic outcome group (n=45)	p-value
Age (years)	58.8 ± 17.1	55.9 ± 18.0	60.7 ± 16.5	0.24
Male, n(%)	53 (70.7)	22 (73.3)	31 (68.9)	0.679
Hypertension, n(%)	36 (48.0)	12 (40.0)	24 (53.3)	0.2575
Congestive heart failure, n(%)	12 (16.0)	6 (20.0)	6 (13.3)	0.5263
Cardiogenic arrest, n(%)	37 (49.3)	24 (80.0)	13 (28.9)	<0.0001
Witnessed arrest, n(%)	56 (74.7)	25 (83.3)	31 (68.9)	0.16
Total CPR	25.4 ± 17.1	19.1 ± 14.8	29.6 ± 17.5	0.01

time (min)	2			
Epinephrine dose (mg)	2.6±2.80	1.8±3.0	3.2±2.6	0.0465
Shockable rhythm, n(%)	31 (41.3)	18 (60.0)	13 (28.9)	0.0074
Target temperature, n(%)				0.004
33℃	30 (40)	6 (20)	24 (53)	
36℃	45 (60)	24 (80)	21 (47)	
Present of seizure, n(%)	67 (89.3)	28 (93.3)	39 (86.7)	0.46
Initial renal SOFA score	0.8±1.0	0.5±0.7	1.0±1.1	0.0152
NGAL (ng/ml)	233.6±244.9	122.7±146.7	307.5±269.6	0.0003
NSE (ng/ml)	117.7±122.1	32.0±15.3	149.9±129.2	0.0002
EEG, n(%)				<.0001
Mild dysfunction	20 (33.3)	15 (60.00)	5 (14.3)	
Moderate dysfunction	12 (20.0)	8 (32.0)	4 (11.4)	
Severe dysfunction	28 (46.7)	2 (8.0)	26 (74.3)	
SSEP, n(%)				0.0001
Presence of N20	22 (53.7)	14 (93.3)	8 (30.8)	
Absence of N20	19 (46.3)	1 (6.7)	18 (69.2)	
Brain MRI, n(%)				0.0001
Presence of hypoxic damage	19 (42.2)	16 (69.6)	3 (13.6)	
Absence of hypoxic damage	26 (57.8)	7 (30.4)	19 (86.4)	

CPR: cardiopulmonary resuscitation; SOFA: sequential organ failure assessment; NGAL: neutrophil gelatinase-associated lipocalin; NSE: neuron specific enolase; EEG: electroencephalogram; SSEP: somatosensory evoked potential; MRI: magnetic resonance imaging.

또한 현재까지 의미 있는 예후 예측 인자로 알려진 뇌파검사, 체성감각유발전위검사, 뇌자기공명영상검사 또한 두 군간에 통계적으로 의미 있는 차이를 나타내었다. 다변량 분석 결과 혈중 NGAL 농도는 신경학적 예후와 독립적인 상관관계를 나타내었다.[OR 1.004 (95% CI, 1.001-1.007)] 앞서 언급한 현재 사용중인 예후예측 인자들을 제외한 나머지 변수인 심정지원인, 총 심폐소생술 시간, 체세동 리듬 유무 등의 변수는 독립적인 상관관계를 나타내지 않았다. (표 8)

표 8. Univariable and multivariable logistic regression for predicting neurologic outcome.

Variable	Univariable analysis		Multivariable analysis	
	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value
Age	1.017 (0.989-1.045)	0.2338		
Female	1.242 (0.445-3.466)	0.679		
Cardiogenic arrest	0.102 (0.034-0.306)	<.0001	0.098 (0.016-0.601)	0.0121
Witnessed arrest	0.443 (0.14-1.397)	0.1647		
Total CPR Time	1.043 (1.009-1.079)	0.0121	1.037 (0.998-1.077)	0.0656
Nonshockable rhythm	3.692 (1.394-9.781)	0.0086	0.381 (0.060-2.402)	0.3043
Target temperature	0.603 (0.422-0.861)	0.0053	0.762 (0.429-1.351)	0.3521

Epinephrine dose	1.239 (0.991-1.549)	0.0602		
Hypertension	1.714 (0.672-4.372)	0.2592		
Congestive heart failure	0.615 (0.178-2.128)	0.4431		
Presence of seizure	2.154 (0.405-11.468)	0.3685		
NGAL	1.005 (1.002-1.008)	0.0034	1.004 (1.001-1.007)	0.0434
NSE	1.037 (1-1.076)	0.0529		
Moderate cerebral dysfunction on EEG	1.5 (0.312-7.21)	0.6127		
Severe cerebral dysfunction on EEG	38.995 (6.718-226.341)	<.0001		
Absence of N20 potential on SSEP	31.500 (3.515-282.317)	0.002		
Presence of hypoxic injury on MRI	14.473 (3.206-65.322)	0.0005		

OR: odds ratio; CI: confidence interval; CPR: cardiopulmonary resuscitation; NGAL: neutrophil gelatinase associated lipocalin; NSE: neuron specific enolase; EEG: electroencephalogram; SSEP: somatosensory evoked potential; MRI: magnetic resonance imaging.

혈중 NGAL 농도를 바탕으로 신경학적 예후를 예측하기 위한 ROC곡선은 그림 2에 제시하였다. 이를 통하여 얻어진 AUC는 0.733 (95% CI, 0.6167-0.85)이며 컷오프 값은 124.3 ng/ml [민감도 68.89% (95% CI, 67.9-92.0), 특이도 60% (95% CI, 40.6-77.3)]로 결정하였다.

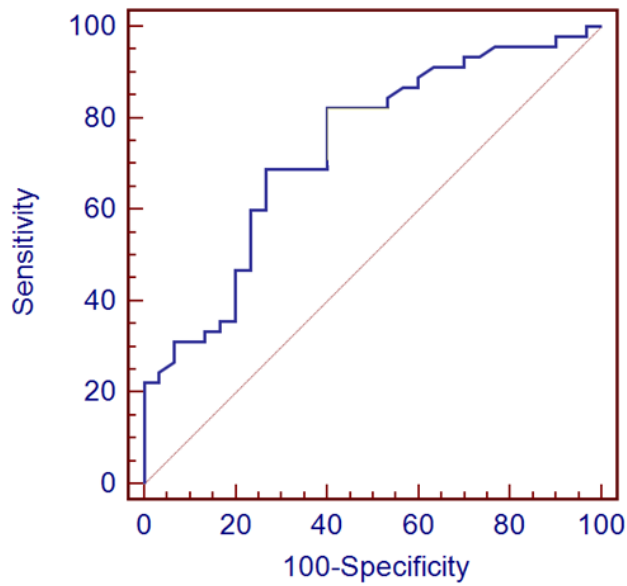


그림 2. Receiver-operating-characteristic curve for predicting neurologic outcome by using plasma neutrophil gelatinase associated lipocalin.

4. 혈중 NGAL과 신경학적 예후의 예측인자들과의 비교

혈중 NGAL 농도와 기존에 알려진 신경학적 예후 예측인자들과의 신경학적 예후의 예측력을 비교하기 위한 ROC 곡선을 그림 3에 제시하였으며 통계 분석 결과는 표 9에 제시하였다. 혈중 NGAL 농도, 뉴런특이예놀라아제, 뇌파검사결과, 체성감각유발 전위검사 및 뇌 자기공명영상 검사간에는 통계적으로 의미 있는 예측력의 차이가 발견되지 않았다.

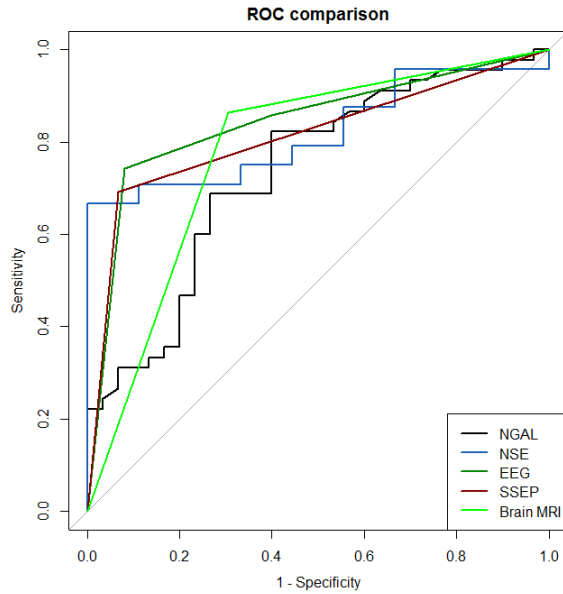


그림 3. Comparison of receiver-operating-characteristic curve for poor neurologic outcome between plasma neutrophil gelatinase associated lipocalin and other neurologic prognostic factors.
 NGAL: neutrophil gelatinase associated lipocalin; NSE: neuron specific enolase; EEG: electro encephalogram; SSEP: somatosensory evoked potential; MRI: magnetic resonance imaging.

표 9. Comparison of area under the curve for predicting good neurologic outcome between plasma neutrophil gelatinase associated lipocalin and other neurologic prognostic factors.

Variable	Harrell's C index (95% CI)
Neutrophil gelatinase associated lipocalin	0.7333 (0.6167-0.85)
Neuron specific enolase	0.8194 (0.6768-0.9621)
Electroencephalogram	0.8429 (0.7447-0.9411)
Somatosensory evoked potential	0.8128 (0.7012-0.9244)
Brain magnetic resonance imaging	0.7796 (0.6587-0.9006)

IV. 고찰

이번 연구를 통하여 병원 밖 심정지로 인한 소생술 후 증후군 환자에서 혈중 NGAL의 농도와 급성 신손상 발생 및 신경학적 예후와의 상관관계를 알아 보았다.

본 연구의 대상자 75명의 분석 결과 소생 후 4시간째 측정한 혈중 NGAL의 농도는 급성 신손상의 발생 유무 및 신경학적 예후와 독립적인 상관관계를 나타내었으며 급성 신손상 발생의 예측에 있어 전신적 염증반응의 영향을 받지 않는 것으로 나타났다.

중환자에서 급성 신손상의 발생은 높은 사망률과 관련이 있다고 알려져 있다. 2006년 Hoste 등은 5,383명의 중환자를 대상으로 급성 신손상의 발생과 사망률과의 관계를 연구하여 RIFLE 기준에 따른 신손상의 등급이 높아질 수록 사망률이 증가함을 밝혀내었다. 신손상의 단계별로 보고된 사망률은 R (위험) 단계 8.8%, I (손상) 단계 11.4% 그리고 F (부전)단계 26.3% 였다.¹⁶ 따라서 중환자인 소생술 후 증후군 환자에서 급성 신손상의 발생을 예측하고 이에 대한 적절한 예방적 치료를 시행하는 것은 사망률을 감소시킬 수 있는 중요한 치료전략이 될 수 있다. 그러나 앞서 언급한 대로 급성 신손상의 고전적인 진단 도구인 혈중 크레아티닌 농도 및 소변배출량은 급성 신손상 발생의 예측에 도움을 줄 수 없어 조기 치료를 시행함에 있어 한계가 있다. 2016년 Park등에 의한 소생술 후 증후군 환자의 급성 신손상의 발생 및 신경학적 예후의 예측인자로서 혈중 NGAL의 유용성에 대한 연구가 있었으며 급성 신손상이 발생한 군과 발생하지 않은 군간에 혈중 NGAL 농도의 중위수의 차이에 통계적으로 의미 있는 차이가 있음을 보고한 바 있다.[중위수(사분위수), 107.0 (81.1-188.3) ng/ml vs 376.5 (174.0-736.3) ng/ml, $p<0.001$]¹⁷ 본 연구에서도 선행 연구와 동일한 결과를 얻을 수 있

었으며 이를 통하여 혈중 NGAL 농도를 바탕으로 소생술 후 증후군 환자에서 급성 신손상의 발생을 예측할 수 있다는 가설에 힘을 실어줄 수 있는 결과를 얻었다고 생각한다.

또한 앞서 언급한 2016년 Park 등의 연구는 혈중 NGAL 농도와 신경학적 예후와의 상관관계를 함께 분석하였으며 좋은 신경학적 예후를 보인 군과 나쁜 신경학적 예후를 보인 군간에 혈중 NGAL 농도의 중위수 또한 의미 있는 차이가 있음을 보고하였다.[중위수 (사분위수), 82.0 (54.8-118.3) ng/ml vs 223.0 (103.5-473.5) ng/ml, $p=0.002$]¹⁷ 본 연구에서도 혈중 NGAL과 신경학적 예후간에 상관관계가 있음이 증명 되어 혈중 NGAL 농도의 소생술 후 증후군 환자의 신경학적 예후 예측인자로서의 가능성을 재확인할 수 있었다. 그러나 본 연구에서 기준에 사용중인 신경학적 예후 예측 인자들과 혈중 NGAL 농도와의 신경학적 예후의 예측력을 비교한 결과 다른 예측인자들과 비교하여 신경학적 예후의 예측에 혈중 NGAL이 의미 있는 우위를 차지하지는 못하였다. 그러나 혈중 NGAL 농도는 기존의 예후 예측인자들과 비교하여 몇몇 장점을 가질 수 있다. 혈중 뉴런특이예놀라제는 자발순환 회복후 72시간이 지난 후 측정하여야 하며 뇌파 검사는 촬영에 장시간 소요되는 단점이 있다. 체성 감각유발전위 검사의 경우 침습적인 검사이며 뇌 자기공명영상검사의 경우 고가의 검사이고 환자의 활력징후가 불안정한 경우 촬영에 제한이 있을 수 있다. 이에 비하여 혈중 NGAL검사의 경우 비침습적이며 자발순환 4시간째 측정하여 검사결과를 빨리 알 수 있으며 상대적으로 다른 예측 인자들에 비하여 저렴하다. 따라서 다른 예측 인자들에 비하여 예측력이 떨어지지 않는다면 혈중 NGAL 검사를 조기 예측 인자로 사용하는 것에 장점이 있다.

본 연구에는 몇 가지 제한점이 있다. 본 연구는 일개의 응급진료센터

터에 내원한 환자를 대상으로 진행한 연구이며 대상자 수가 작아 모든 심정지 환자를 대표할 수 없다. 그렇지만 모든 대상환자가 동일한 의료진에 의하여 일관된 치료지침 하에 진료가 이루어졌으므로 의료진의 차이 혹은 치료 방법의 차이 등의 외부 요인에 의한 영향이 없음이 장점이 될 수 있다. 연구기간도중 혈중 NGAL 농도의 검사 방법이 바뀌어 이를 통계 이론에 근거한 보정방법을 사용하여 분석하였다. 이는 본원의 진단검사의학과에서 신뢰도 검증을 마친 통계수식을 사용하여 발생 가능한 오류를 최소화 하고자 하였다. 급성 신손상 발생의 판단에 있어 대상자의 기저수치인 심정지전 혈중 크레아티닌 농도를 얻을 수 없어 자발순환 회복 직후 측정된 크레아티닌 농도를 기저 크레아티닌 수치로 간주하였다. 따라서 자발순환 직후 측정된 크레아티닌 값이 환자의 기저 크레아티닌 농도와 다를 가능성을 배제할 수 없으며 이로 인한 급성 신손상의 진단에 오차가 있을 가능성이 있다. 추적 관찰 기간 중 심정지 후 증후군 외의 다른 이유로 인하여 급성 신손상이 발생하였을 가능성이 있다. 일례로 컴퓨터 단층촬영 혹은 자기공명영상 촬영을 위한 조영제로 인한 신손상 등이 있을 수 있다. 본 연구의 대상자중 급성 신손상 추적기간인 72시간 동안 요오드계 조영제를 사용한 검사 혹은 시술을 받은 대상자는 약 22명이었으며 가도부테롤을 사용한 자기공명영상 조영 촬영을 받은 환자는 28명이었다. 본 연구에서 급성 신손상의 발생 유무는 파악 하였으나 그 원인들까지 분석하지 못하여 이로 인한 영향들을 배제하지 못한 점이 제한점으로 생각된다. 마지막으로 추적관찰 기간인 72시간 전 사망한 일부의 환자에게서 급성 신손상이 추가적으로 발생 가능성을 배제할 수 없다. 그렇지만 72시간 내 사망한 대상자중 사망 전까지 급성 신손상이 발생하지 않아 추가적으로 급성 신손상이 발생하였을 가능성이 있는 대상자

는 총 5명으로 그 수가 많지 않아 결과값에 영향을 미치는 정도는 크지 않을 것으로 생각된다.

V. 결론

병원 밖 심정지 환자에게서 혈중 NGAL의 농도는 급성 신손상의 발생 및 신경학적 예후의 예측인자로서의 의미를 갖는다.

참고문헌

1. Adrie C, Laurent I, Monchi M, Cariou A, Dhainaou JF, Spaulding C. Postresuscitation disease after cardiac arrest: a sepsis-like syndrome? *Curr Opin Crit Car*. 2004;10(3):208-12.
2. Negovsky VA. Reprint of: The second step in resuscitation-the treatment of the post-resuscitation disease. *Resuscitation*. 2012;83(10):1187-90.
3. Domanovits H, Schillinger M, Mullner M, Thoennissen J, Sterz F, Zeiner A, et al. Acute renal failure after successful cardiopulmonary resuscitation. *Intensive Care Med*. 2001;27(7):1194-9.
4. Yanta J, Guyette FX, Doshi AA, Callaway CW, Rittenberger JC. Renal dysfunction is common following resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2013;84(10):1371-4.
5. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit care*. 2004;8(4):R204-12.
6. Devarajan P. Emerging Biomarkers of Acute Kidney Injury. *Contrib Nephrol*. 2007; 156:203-12.
7. Bennett M, Dent CL, Ma Q, Dastrala S, Grenier F, Syed H, et al. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(3):665-73.
8. Rahman M, Shad F, Smith MC. Acute kidney injury a guide to diagnosis and management. *Am Fam Physician*.

- 2012;86(7):631-9.
9. Mishra J, Ma Q, Prada A, Mitsnefes M, Zahedi K, Yang J, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(10):2534-43.
 10. Singer E, Marko L, Paragas N, Barasch J, Draquin D, Muller DN, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: pathophysiology and clinical applications. *Acta physiol(Oxf)*. 2013;207(4):663-72.
 11. Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko J, Sitniewska E, Malyszko JS, Dobrzycki S. Neutrophil-gelatinase-associated lipocalin and renal function after percutaneous coronary interventions. *Am J Nephrol*. 2006;26(3):287-92.
 12. Hirsch R, Dent C, Pfriem H, Allen J, Beekman RH 3rd, Ma Q, et al. NGAL is an early predictive biomarker of contrast-induced nephropathy in children. *Pediatr Nephrol*. 2007;22(12):2089-95.
 13. Simmons MN, Schreiber MJ, Gill IS. Surgical renal ischemia: a contemporary overview. *J Urol*. 2008;180(1):19-30.
 14. Bilić-Zulle L. Comparison of methods: Passing and Bablock regression. *Biochem Med (Zagreb)*. 2011;21(1):49-52.
 15. Koziol JA, Jia Z. The concordance index C and the Mann-Whitney parameter $Pr(X>Y)$ with randomly censored data. *Biom J*. 2009;51(3):467-74.
 16. Hoste EA, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, De Bacquer D, et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care*. 2006;10(3):R73.
 17. Park SO, Ahn JY, Lee YH, Kim YJ, Min YH, Ahn HC, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin as an early predicting biomarker of acute kidney injury and clinical outcomes after recovery of spontaneous circulation in out-of-hospital cardiac arrest patients. *Resuscitation*. 2016;101:84-90.

ABSTRACT

Plasma neutrophil gelatinase associated lipocalin as early biomarker for renal dysfunction and good neurologic outcome in out of hospital cardiac arrest patients.

Jihwan Lee

*Department of Medicine
The Graduate School, Yonsei University*

(Directed by Professor Sung Phil Chung)

Purpose: To evaluate whether predictability of neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) for occurrence of acute kidney injury (AKI) and neurological prognosis in resuscitated patients from out of hospital cardiac arrest.

Methods: This study is prospective observational study. We evaluated out of hospital cardiac arrest patients who were treated with therapeutic hypothermia or target temperature management protocol after return of spontaneous circulation (ROSC) from October 2013 to April 2016. Plasma NGAL was measured after 4 hours from ROSC. Outcome variables were developed AKI and good neurologic outcome at hospital discharge. We analyzed the association between plasma NGAL concentration and outcomes.

Result: Total 75 patients were included. 25 patients were developed AKI (33.3%) and 30 patients had good neurologic outcome (40%). Plasma NGAL concentration was 375.1 ± 229.0 ng/ml in AKI group and 171.8 ± 230.7 ng/ml in non-AKI group (p value=0.002). In multivariable analysis, plasma NGAL had independent association with AKI (odds ratio (OR) 1.002, [95% confidence interval (CI) 1.001–1.005]. Area under the curve (AUC) was 0.77 (95% CI, 0.666–0.876) and cut off value was 104.8 ng/ml (sensitivity 92%, specificity 56%).

Plasma NGAL concentration was 122.7 ± 146.7 ng/ml in good neurologic outcome group and 308.5 ± 269.6 ng/ml in poor neurologic outcome group (p value=0.0003). In multivariable analysis, plasma NGAL had independent association with good neurologic outcome (OR 1.004, 95% CI 1.001–1.007). AUC was 0.733 (95% CI, 0.6167–0.85) and cut off value was 124.3 ng/ml (sensitivity 68.89%, specificity 60%).

Conclusion: Plasma NGAL is useful prognostic factor for occurrence of AKI and good neurologic outcome in out of hospital cardiac arrest patients.

Key Words: Out of hospital cardiac arrest, neutrophil gelatinase associated lipocalin, acute kidney injury, treatment outcome